Évaluation d'un test de dépistage devant servir à déterminer le risque de la maladie de Lyme

Ogden N. H.^{1*}, Koffi J. K.¹ et Lindsay L. R.²

¹ Centre des maladies infectieuses d'origine alimentaire, environnementale et zoonotique, Agence de la santé publique du Canada, Saint-Hyacinthe, Québec

² Laboratoire national de microbiologie, Agence de la santé publique du Canada, Winnipeg, Manitoba

* Auteur-ressource : nicholas.ogden@phac-aspc.gc.ca

Résumé

Contexte : La maladie de Lyme émerge dans l'est et le centre du Canada du fait de la propagation de la tique vectrice *Ixodes scapularis*. À l'heure actuelle, le test qui sert à déterminer les aires endémiques de la maladie requiert des méthodes d'échantillonnage et des déplacements multiples – une opération complexe qui exige beaucoup de temps et de ressources humaines et financières.

Objectif : Évaluer la possibilité de déterminer les aires de risque pour la maladie de Lyme au moyen du seul échantillonnage par filet traînant.

Méthode : Nous avons effectué une analyse rétrospective de données de surveillance recueillies à 100 visites d'emplacements en 2007 et 2008 dans le sud du Québec.

Résultat : L'échantillonnage par filet traînant seul a affiché une sensibilité de 50 %, mais une spécificité de 86 %, relativement au dépistage de nouvelles populations de *I. scapularis*. On a relevé des tiques tout au cours de la période mai-octobre.

Conclusion : Un échantillonnage par filet traînant à visite unique, comportant trois heures-personnes entre mai et octobre, pourrait suffire à dépister une aire à risque pour la maladie de Lyme. Ce procédé pourrait être mis à profit par les professionnels de la santé en vue d'interventions et par les praticiens médicaux en vue de diagnostics cliniques de la maladie.

Introduction

En Amérique du Nord, la maladie de Lyme est induite par le spirochète *Borrelia burgdorferi* sensu stricto (ci-après nommé *Borrelia burgdorferi*) qui est transmis par la tique vectrice *Ixodes scapularis* dans l'est et le centre de l'Amérique du Nord (1). L'aire géographique de *I. scapularis* se répand depuis les États-Unis jusque dans les provinces de l'est et du centre du Canada (2), en raison de la propagation des tiques par les oiseaux chanteurs lors de la migration printanière et du changement climatique, qui rend ces milieux plus propices aux tiques (3). De façon générale, là où les tiques s'établissent, s'ensuit le risque pour la maladie de Lyme (4).

Pour endiguer le risque grandissant de la maladie de Lyme au Canada, il va falloir déterminer les aires où les tiques se sont établies et transmettent *B. burgdorferi* chez leurs hôtes fauniques (5). On pourra alors mieux orienter les activités de santé publique en repérant les populations à risque et mieux appuyer le diagnostic clinique de la maladie et l'interprétation des tests de laboratoire (5,6).

Il est possible de déterminer l'apparition de nouvelles aires de risque pour la maladie de Lyme grâce à la fréquence des cas de la maladie à ces endroits, ou aux données issues de la surveillance passive des tiques (7,3). Le test de référence actuellement utilisé pour confirmer la présence de risque pour la maladie de Lyme (c.-à-d. repérer une aire endémique de la maladie de Lyme) à ces endroits ou dans des études prospectives requiert de considérables ressources humaines et financières à déployer sur une période de deux ans. On définit comme suit les aires endémiques des tiques vectrices : des aires d'échantillonnage contiguës où [traduction] « sont

présents les trois stades de l'insecte, soit la larve, la nymphe et l'adulte, [...] qui parasitent des animaux en séjour ou dans le milieu depuis au moins deux années consécutives » (7); alors que les aires endémiques de la maladie se caractérisent par la présence endémique des tiques vectrices et par des données probantes selon lesquelles les tiques transmettent *B. burgdorferi* chez leurs hôtes réservoir (7). Le repérage de telles aires requiert l'échantillonnage par filet traînant ainsi que la capture et l'examen d'au moins 30 rongeurs sauvages.

L'échantillonnage par filet consiste à faire traîner sur le sol forestier de l'habitat un filet en flanelle d'un mètre carré pour recueillir des tiques en quête de nourriture chez un hôte. Quant aux rongeurs, on les capture (sans les blesser) au moyen de pièges pour examiner s'ils nourrissent des tiques. Les rongeurs sauvages sont les hôtes naturels des tiques aux stades larvaire et nymphal, et sont des hôtes réservoir de *B. burgdorferi*. On procède ensuite à l'examen des tiques ainsi que des prélèvements de sang et de tissu des rongeurs en vue de détecter la présence de l'infection à *B. burgdorferi* par réaction en chaîne de la polymérase (PCR), sérologie et/ou culture. Quoique cette méthode affiche une spécificité et une sensibilité élevées aux fins du dépistage de tiques infectées et de *B. burgdorferi*, elle exige beaucoup de temps. Elle requiert des déplacements multiples, d'abord pour installer les pièges, puis pour échantillonner les rongeurs le jour suivant. De plus, il faut répéter habituellement le procédé trois fois l'an sur une période de deux années. Une telle méthode d'échantillonnage pose des difficultés logistiques, exige des ressources humaines et financières élevées et est limitée par le nombre restreint d'agents de terrain formés. En outre, elle risque de limiter la surveillance de terrain que peuvent effectuer les organismes de santé publique provinciaux et municipaux.

Aux États-Unis, le pilier de la surveillance sur le terrain est l'échantillonnage par filet traînant seul puisque l'on a observé que le nombre de tiques infectées ainsi recueillies est en corrélation avec le risque pour les humains (8). On sait également que les différents stades des tiques sont actifs à différents moments de l'année et qu'en général, la densité des tiques peut fluctuer d'une année à l'autre, notamment dans les aires de risque émergentes (10).

La présente étude avait pour objectif d'évaluer si, oui ou non, seule la technique de l'échantillonnage par filet traînant suffit pour dépister des populations de *I. scapularis* et le risque pour la maladie de Lyme au Canada; et dans quelle mesure une telle opération peut être affectée par le moment de l'année où a lieu l'échantillonnage.

Méthodes

Pour évaluer seul l'échantillonnage par filet traînant comme technique de dépistage du risque pour la maladie de Lyme, nous avons rétrospectivement analysé les données d'études de terrain antérieures menées à 71 emplacements dans le sud du Québec, en 2007 et 2008 (3, 9). Ces endroits ont été sélectionnés de façon à s'assurer que l'habitat convenait à *I. scapularis* et à réduire le plus possible les variations d'habitat d'un emplacement à l'autre. Par ailleurs, les fluctuations de la présence et du nombre de tiques *I. scapularis* ont été surtout déterminées par les aléas de la température aux différents emplacements (3). Certains des emplacements ont été visités jusqu'à quatre fois au cours de la période en question; nous disposons donc de données provenant d'une centaine de visites. À chaque visite, la présence de *I. scapularis* a été déterminée au moyen de l'échantillonnage par filet traînant dans le milieu (à raison de 3 heures-personnes par visite) et de l'examen de rongeurs susceptibles de nourrir les tiques. À chaque visite également, 15 souris ont été capturées pour obtenir 95 % de probabilité de dépister un rongeur infesté, moyennant une prévalence exacte de 20 %. Un tel nombre de rongeurs était inférieur aux 30 souris recommandées par les lignes directrices concernant la maladie de Lyme émises par Santé Canada en 1991 (pour obtenir 95 % de probabilité de dépister une souris infestée, moyennant une prévalence exacte de 10 %), puisque ces directives visaient à confirmer l'absence de tiques (7). Nous avons déterminé les espèces de tiques collectées au moyen de paramètres d'identification de tiques standard (3). Le Laboratoire national de microbiologie de l'Agence de la santé publique du Canada a pour sa part effectué l'examen des tiques et les analyses pour une infection à *B. burgdorferi* sur les échantillons recueillis.

Lors des visites, nous avons formulé le repérage de *I. scapularis* sur les rongeurs et au moyen de l'échantillonnage par filet traînant sous forme de données binaires (c.-à-d. présence ou absence de l'agent infectieux). Pour évaluer la sensibilité et la spécificité de l'échantillonnage par filet, nous avons comparé la

présence (ou l'absence) de tiques ainsi recueillies à la présence (ou l'absence) de tiques constatées sur les rongeurs. La sensibilité qu'affichait l'échantillonnage par filet traînant a été calculée comme la proportion des emplacements présentant des tiques au moyen de ce procédé, alors que des rongeurs étaient également infectés par *I. scapularis*. Quant à la spécificité, il s'agissait de la proportion des emplacements ne présentant pas de tiques selon l'échantillonnage par filet, alors qu'aucun rongeur n'était infecté par cette espèce. Les tiques recueillies au moyen de l'échantillonnage par filet durant les visites ne présentant pas de rongeurs infectés pourraient être considérées comme des tiques « adventices », c'est-à-dire des tiques transportées par des animaux ou des oiseaux qui étaient devenus leurs hôtes ailleurs.

Pour analyser dans quelle mesure la saison ou l'année de visites d'emplacements avaient une incidence sur la capacité de l'échantillonnage par filet traînant à détecter des tiques, nous avons créé deux modèles de régression logistique où le numéro d'identification de l'emplacement était un effet aléatoire (puisque certains emplacements étaient visités à de multiples reprises). Dans le premier modèle, nous avons analysé dans quelle mesure existaient des variations dans la capacité de l'examen des rongeurs à dépister *I. scapularis* à un emplacement. Dans ce modèle, la variable résultats était la présence de *I. scapularis* telle que déterminée par l'examen des rongeurs, tandis que les variables explicatives étaient l'année et la saison d'échantillonnage (saison 1 : mai-juin; saison 2 : juillet-août; saison 3 : septembre-octobre). Dans le second modèle, nous avons examiné dans quelle mesure la saison et l'année d'échantillonnage étaient associées à des variations dans la capacité de l'échantillonnage par filet traînant à prédire la présence de *I. scapularis* chez les rongeurs. Ont également fait l'objet d'analyse les interactions entre les résultats de l'échantillonnage par filet et la saison en question. Toutes les analyses ont été effectuées à Stata SE 11.0 (StataCorp, College Station, Texas), et le seuil de signification était de $P < 0.05$.

Résultats

Au total, 100 visites ont été effectuées à 71 emplacements sur une période de deux ans. À tous les endroits, la densité des tiques et la prévalence de l'infection à *B. burgdorferi* étaient faibles (3), ce qui correspondait au stade précoce de l'établissement des tiques et des cycles de transmission de *B. burgdorferi* (10, 11). Onze des emplacements où *I. scapularis* avait été repérée en 2007 ont été revisités au moins une fois en 2008. Au cours de ces dernières visites, au moins deux stades de *I. scapularis* ont été décelés à tous les endroits, ce qui conforte l'hypothèse selon laquelle ces emplacements ne présentaient pas uniquement des tiques adventices, puisqu'il s'agissait de populations reproductrices de *I. scapularis* (3).

Des 58 visites qui ont permis de recueillir *I. scapularis* chez les rongeurs, 29 ont également permis de détecter la présence de *I. scapularis* au moyen de l'échantillonnage par filet traînant – la sensibilité de ce procédé était donc de 50 % (**Tableau 1**). Des 42 visites qui se sont soldées par une absence de *I. scapularis* chez les rongeurs, 36 ont également démontré une absence de *I. scapularis* au moyen de l'échantillonnage par filet traînant – la spécificité de ce procédé était donc de 86 % (soit 36/42). Toutefois, à deux des emplacements où le procédé s'est avéré positif, l'examen des rongeurs a été négatif, mais on a décelé des tiques chez des rongeurs lors de visites précédentes ou ultérieures, ce qui donne à penser que dans ces deux situations, les tiques recueillies au moyen de l'échantillonnage par filet traînant n'étaient pas adventices.

Tableau 1: Sensibilité et spécificité du seul échantillonnage par filet traînant pour la détection de *I. scapularis* se nourrissant des rongeurs (n= 100 visites d'emplacements)

	Tiques <i>I. scapularis</i> décelées chez des rongeurs n = 58	Tiques <i>I. scapularis</i> non décelées chez des rongeurs n = 42
L'échantillonnage par filet traînant était POSITIF	29/58 = 50 % de sensibilité	6/42
L'échantillonnage par filet traînant était NÉGATIF	29/58	36/42 = 86 % de spécificité

La proportion de visites donnant lieu à la collecte de *I. scapularis* chez les rongeurs était significativement plus élevée en 2008 qu'en 2007 (rapport de cotes [RC] = 10,7; IC à 95 % 1,01 – 105,6; $P < 0.05$), mais aucune variation significative n'a été constatée d'une saison à l'autre ($\chi^2 = 2,4$; fonct. de répart. [FR] = 2, $P > 0.1$). De même, la proportion de visites donnant lieu à la collecte de *I. scapularis* au moyen de l'échantillonnage par filet traînant était significativement plus élevée en 2008 qu'en 2007 (RC = 6,4; IC à 95 % 2,23 – 18,36; $P < 0.05$), mais aucune variation significative n'a été constatée d'une saison à l'autre ($\chi^2 = 2,6$; FR = 2, $P > 0.1$). L'activité saisonnière des différents stades de *I. scapularis* sur les rongeurs et sur les filets traînants correspondait également à celle à laquelle on s'attendait dans le nord-est de l'Amérique du Nord (c.-à-d. adultes actifs : printemps/automne; nymphes actives : printemps/début été; larves actives : fin été/début automne) (3). Lorsque le dépistage de *I. scapularis* sur les filets traînants était compris comme variable explicative, il était significativement associé au dépistage de la bactérie chez les rongeurs (RC = 9,48; IC à 95 % = 1,46 – 60,94), mais on n'a repéré aucune interaction significative d'une saison ou d'une année à l'autre.

Analyse

L'analyse en question donne à penser que l'échantillonnage par filet traînant offre une bonne spécificité, mais une sensibilité moindre que l'examen des rongeurs capturés, pour savoir s'il y a risque de contracter la maladie de Lyme à l'heure actuelle et à l'avenir. Une spécificité de près de 90 % porte à croire que si les tiques vectrices de *I. scapularis* sont décelées au moyen de l'échantillonnage par filet traînant, il s'agit là probablement d'une aire à risque pour la maladie de Lyme. Par contre, une sensibilité de 50 % donne à penser que certains emplacements à faible densité de tiques échapperont au seul échantillonnage par filet traînant. Toutefois, les emplacements permettant de déceler la présence de tiques chez les rongeurs, mais non au moyen de l'échantillonnage par filet traînant sont très vraisemblablement des aires où les populations de tiques et les cycles de transmission de *B. burgdorferi* sont à une phase d'établissement très précoce, et par conséquent, présentent un faible risque de la maladie de Lyme pour le public (10). Là où des tiques ont été relevées à la fois au moyen de l'échantillonnage par filet traînant et sur les rongeurs, on a également remarqué leur présence l'année suivante. On peut en conclure si la présence de tiques *I. scapularis* est décelée au moyen de l'échantillonnage par filet traînant, on observera à cet endroit une population de tiques reproductrices, émergentes et autonomes.

La force de la présente étude réside dans le fait que ses données préliminaires donnent à penser que cette technique simple de vérification sur le terrain offre une bonne indication du risque pour la maladie de Lyme. Cette proposition correspond aux études américaines qui établissent un lien entre les résultats de l'échantillonnage par filet traînant et l'incidence de la maladie humaine (8). Elle rejoint également l'activité survenue en Ontario et au Québec : à mesure que les populations de tiques s'établissent plus fermement, on voit s'accroître la densité des tiques et la prévalence de l'infection subséquente (4). Le dépistage du risque pour la maladie de Lyme au moyen du seul échantillonnage par filet traînant s'effectue également sans complications, est peu coûteux et ne semble pas avoir subi les contrechocs des variations saisonnières.

Cela étant, une limitation associée à cette étude était l'examen positif des rongeurs utilisé comme comparateur, plutôt que le modèle plus complet des lignes directrices de 1991 pour définir une aire endémique de la maladie de Lyme. L'examen des rongeurs était une bonne approximation, mais n'était pas idéal, comme en font foi les deux situations où l'échantillonnage par filet traînant s'est révélé positif, alors que l'examen des rongeurs était négatif. L'hypothèse voulant qu'il s'agisse de tiques adventices n'a pas été confirmée puisque l'on a constaté des tiques sur des rongeurs à ces emplacements au cours des années subséquentes. L'échantillonnage par filet traînant permet également de dépister des tiques adultes actives au printemps et à l'automne; et ne se nourrissant pas de rongeurs, ces insectes ne peuvent être dépistés par la capture de ces animaux seuls (10).

Une autre limitation possible de l'étude réside dans le fait que nous n'avons pas évalué l'efficacité de la formation sur le terrain. À titre d'exemple, ce ne sont pas toutes les tiques qui sont facilement repérables. Les larves actives en fin d'été sont de plus petite taille que les nymphes actives au printemps, ce qui rend plus difficile la reconnaissance d'un individu en particulier (10). Il faudrait donc offrir une formation aux agents de terrain, de sorte qu'ils puissent repérer les tiques immatures de très petite taille. Or cette formation serait plus facile à mettre en place que la formation visant la capture, la manipulation, l'anesthésie et l'examen des rongeurs.

Il faudrait procéder à d'autres études visant les rapports entre la densité des tiques ainsi que la prévalence et l'incidence de l'infection chez les humains, de façon à mieux quantifier les relations entre les mesures environnementales du risque et le risque pour la maladie de Lyme. On aurait également intérêt à répliquer l'étude dans différents habitats et différentes aires géographiques (p. ex., régions boisées de la Colombie-Britannique, du Manitoba et des Maritimes) pour mieux assurer la généralisabilité des résultats.

Dans les provinces où le risque pour la maladie de Lyme a déjà été établi, l'échantillonnage par filet traînant pourrait s'avérer des plus utiles pour mettre en lumière la progression des aires à risque. Une fois confirmée une aire endémique de la maladie, on pourrait avoir recours à la méthode d'échantillonnage par filet traînant à visite unique pour répertorier les aires à risque sur un territoire plus vaste. Toutefois, il pourrait s'avérer prudent de la part des praticiens de santé publique dans les provinces/territoires (comme l'Alberta, la Saskatchewan et l'Île-du-Prince-Édouard) qui n'ont pas encore décelé la présence des espèces *I. scapularis* ou *I. pacificus* d'utiliser la méthodologie des lignes directrices de 1991 recommandée pour circonscrire les aires endémiques de la maladie de Lyme (7), avant d'adopter le présent test de dépistage pour évaluer les populations émergentes de tiques.

Enfin, notre étude donne à penser qu'un échantillonnage par filet traînant à visite unique pourrait s'avérer un test de dépistage valable pour circonscrire les aires à risque pour la maladie de Lyme. Une telle façon de procéder viendrait compléter l'approche des lignes directrices de 1991 pour ce qui est de confirmer une aire endémique de la maladie. Également, des études visant à évaluer l'efficacité d'une formation sur cette technique seraient de mise pour les autorités sanitaires locales et régionales – il s'agirait là d'une façon simple et rentable de déterminer le risque pour la maladie sur leur territoire respectif. Les résultats ainsi obtenus pourraient servir à alerter les médecins praticiens, les praticiens en santé publique et le grand public d'un risque pour la maladie de Lyme et permettre une mise en place plus opportune d'interventions de la santé publique.

Références

- (1) Thompson C, Spielman A et Krause PJ. Coinfecting deer-associated zoonoses: Lyme disease, babesiosis, and ehrlichiosis. *Clin Infect Dis*. 2001;33:676-85.
- (2) Ogden NH, Lindsay LR, Morshed M, Sockett PN et Artsob H. The emergence of Lyme disease in Canada. *CMAJ*. 2009;180:1221-4.
- (3) Ogden NH, Bouchard C, Kurtenbach K, Margos G, Lindsay LR, Trudel L et al. Active and passive surveillance and phylogenetic analysis of *Borrelia burgdorferi* elucidate the process of Lyme disease risk emergence in Canada. *Environ Health Perspect*. 2010;118:909-14.
- (4) Ogden NH et Lindsay LR, Leighton P. Predicting the rate of invasion of the agent of Lyme disease, *Borrelia burgdorferi* in North America. *J Appl Ecol*. 2013;50:510-8.
- (5) Barker IK et Lindsay LR. Lyme borreliosis in Ontario: determining the risks. *CMAJ*. 2000;162:1573-4.
- (6) Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;43:1089-134
- (7) Santé Canada. Consensus conference on Lyme disease. *CMAJ*. 1991;144:1627-32.
- (8) Diuk-Wasser MA, Hoen AG, Cislo P, Brinkerhoff R, Hamer SA, Rowland M et al. Human risk of infection with *Borrelia burgdorferi*, the Lyme disease agent, in eastern United States. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;86:320-7.
- (9) Ogden NH, St-Onge L, Barker IK, Brazeau S, Bigras-Poulin M, Charron DF et al. Risk maps for range expansion of the Lyme disease vector, *Ixodes scapularis*, in Canada now and with climate change. *Int J Health Geogr*. 2008;7:24.
- (10) Bouchard C, Beauchamp G, Nguon S, Trudel L, Milord F, Lindsay LR et al. Associations between *Ixodes scapularis* ticks and small mammal hosts in a newly endemic zone in southeastern Canada: implications for *Borrelia burgdorferi* transmission. *Ticks Tick Borne Dis*. 2011;2:183-90.

(11) Ogden NH, Mechai S et Margos G. Changing geographic ranges of ticks and tick-borne pathogens: drivers, mechanisms and consequences for pathogen diversity. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013;3:46.

Remerciements

Nous remercions tous nos co-auteurs des études antérieures (3, 9) d'où sont issues les données analysées dans le présent article.

Conflit d'intérêts

Il n'y a aucun conflit d'intérêts à déclarer.

Financement

Le travail de terrain qu'a exigé la présente étude a été appuyé par l'Agence de la santé publique du Canada et l'Institut de santé publique du Québec.